

СВОЙСТВА И ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ АБСОЛЮТНОЙ СИЛЫ В ТЯЖЕЛОЙ АТЛЕТИКЕ

П.В. Мусиенко¹, Р.Р. Сиренко²

¹Севастопольский национальный технический университет,

²Львовский национальный университет имени Ивана Франка, Украина

Постановка проблемы. Актуальность. Одной из важнейших задач в спорте на сегодняшний день является обеспечение достижения максимального результата спортсменом за счет рационального использования собственных ресурсов организма. Известно, что для стимуляции ресурсов организма спортсмены также употребляют биологически активные вещества и их комплексы. В частности предлагается рассмотреть влияние действующего вещества, известного фармакологического препарата «Виагры» – цитрат силденафила, который является веществом растительного происхождения.

Актуальность данного исследования состоит в том, что в последнее время в силовых видах спорта, в частности в тяжелой атлетике, становится все меньше разрешенных фармакологических препаратов способствующих развитию максимальной силы, т.к. ежегодно в „черный список” Всемирного антидопингового агентства попадают все больше препаратов, которые способствуют как эффективному тренировочному процессу, так и достижению максимальных результатов на соревнованиях. И наряду с «Креатином» [4], и несколькими другими разрешенными пока еще препаратами, выявление и применение новых элементов является крайне необходимым процессом в спорте. Особенно если рассматривать препараты основанные на природном происхождении.

Гликозидное клатрирование лекарственных веществ является одним из перспективных методов для создания низкодозных препаратов. Гликозиды (глицирам) обладают солибилизирующими свойствами, так как способствуют улучшению растворимости веществ.

Цитрат силденафила, активируя приток крови в мышцы, постепенно находит применение в современном спорте, может использоваться спортсменами, в частности, занимающимися тяжелой атлетикой. В связи с этим Всемирное антидопинговое агентство официально подтвердило, что рассматривает возможность включения препаратов на основе цитрата силденафила в список веществ, запрещенных к применению участниками международных соревнований.

В некоторых случаях при подготовке к соревнованиям спортсмены употребляют препараты и пищевые добавки, регулирующие обмен веществ в организме [5]. Например, разработан препарат «Liporeductyl», обладающий одновременно антиоксидантной и липолитической активностью и активирующий микроциркуляцию крови и лимфы в жировых тканях. В состав препарата входят: экстракт плюща, кофеин, карнитин и другие компоненты [6].

Экстракт листьев плюща содержит тритерпеновые гликозиды, среди которых преобладают α -хедерин и хедерасопонин С. Известно, что тритерпеновые гликозиды образуют комплексы с холестерином [7, 8], обладают адаптогенной активностью, влияют на сердечно-сосудистую систему (антиаритмическое и сосудорасширяющее действие) [8]. Цитрат силденафила также является сосудорасширяющим средством и приводит к снижению артериального давления [1-3].

Поэтому изучение химических и физико-химических взаимодействий между различными лекарственными веществами является важной задачей, т.к. такого рода взаимодействия могут повлиять на стимуляцию организма и тем самым на достижение высоких результатов в тяжелой атлетике.

Цель исследования – провести теоретический анализ возможности использования комплекса биологически активных веществ растительного происхождения в спортивной практике.

Результаты исследования. В настоящей статье описан новый молекулярный комплекс 1 с цитратом силденафила (2) (схема) и возможное применение его в спортивной практике. Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, 1) является противовоспалительным и антиаллергическим средством [7], она повышает противоопухолевый эффект препаратов [8] и обладает солибилизирующими свойствами для ряда лекарственных веществ. Наличие молекулярного комплексообразования между 1 и 2 установлено методами УФ- и ИК-спектроскопии.

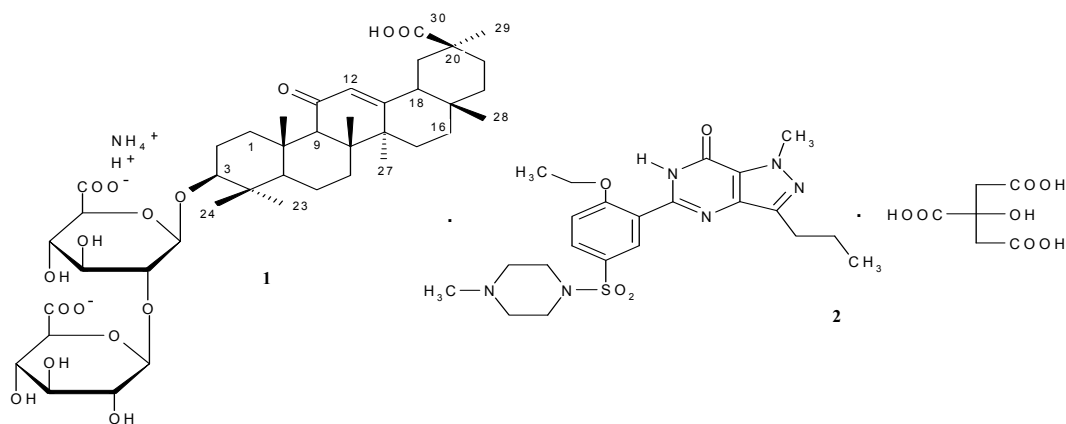


Схема - Молекулярный комплекс 1 с цитратом силденафила

При увеличении концентрации 1 от 0.625×10^{-4} до 2.5×10^{-4} М и постоянной концентрации 2 (10^{-4} М) наблюдается повышение оптической плотности растворов – гиперхромный эффект (рис. 1). Состав комплекса определен методом изомолярных серий [19] на длине волны поглощения 1 (258 нм)

и **2** (291 нм). При этом, соответственно, получено молярное отношение ≈ 0.81 (рис. 2) и ≈ 0.80 (рис. 3), что отвечает составу комплекса 1:1.

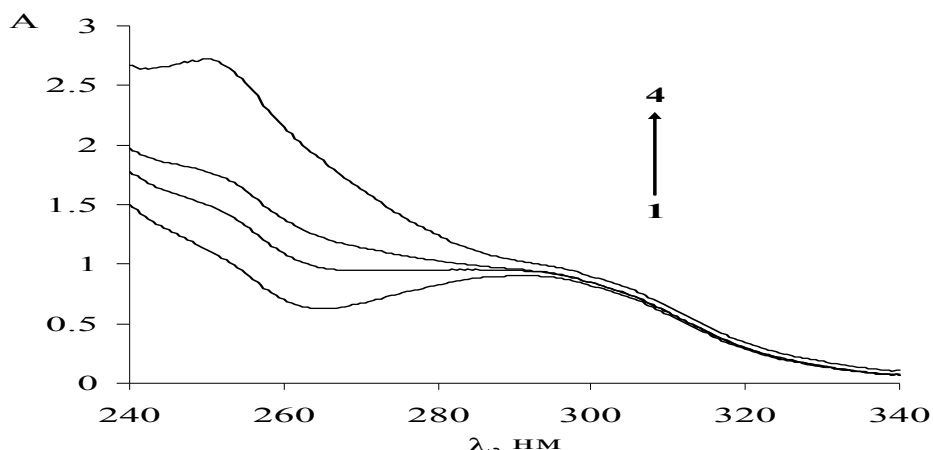


Рис. 1. УФ-спектры растворов **2 (10^{-4} М = const) при различных концентрациях **1**: 0 М (1), 0.625×10^{-4} (2), 1.25×10^{-4} М (3) и 2.5×10^{-4} М (4)**

В ИК-спектрах всех образцов при 2900, 1460 и 1380 см^{-1} присутствуют интенсивные пики колебаний связей СН вазелинового масла. В спектре 1 идентифицированы сигналы, относящиеся к асимметричным валентным колебаниям групп С=О. При этом низкое значение одной из частот поглощения (1590 см^{-1}) указывает на ионизированное состояние карбоксильной группы, что соответствует колебаниям СО в составе группы $\text{COO}^-\text{NH}_4^+$. В области 1200–1000 см^{-1} проявляются полосы поглощения валентных колебаний связей СО в составе групп С–О–С и С–ОН углеводной части.

Валентные колебания связей ОН цитрат-иона и связи NH в составе амидной группы CONH молекулы **2** проявляются в области 3600–3300 см^{-1} , что соответствует литературным данным [20]. Полоса поглощения симметричных валентных колебаний связей SO в молекуле **2** расщепляется в ИК-спектре на два пика с большей (при 1172 см^{-1}) и меньшей (при 1156 см^{-1}) интенсивностью. Частота поглощения асимметричных валентных колебаний связей SO составляет 1356 см^{-1} . Асимметричные валентные колебания связей СО обнаружены при 1700 см^{-1} (COOH цитрата и CONH силденафила) и при 1579 см^{-1} (COO^- цитрата). В ИК-спектре также найдены характерные полосы поглощения связей С–О–С, CN и ароматических колец. Соединения 1 и 2 являются солями, поэтому между ними происходят ионные взаимодействия. В результате чего частота поглощения связи СО в составе групп COO^- у 1 увеличивается на 7 см^{-1} , а у 2 – на 18 см^{-1} .

Для комплекса в области 3600–3300 см^{-1} наблюдается уширенный пик поглощения связей ОН и NH (валентные колебания), указывающий на межмолекулярное взаимодействие. При комплексообразовании ν^s связей SO у **2** уменьшается на 6 см^{-1} . При этом интенсивность полосы становится меньше. Полоса асимметричных колебаний связей SO в комплексе не сдвигается и обнаруживается при 1356 см^{-1} . Валентные колебания связей СО в составе групп С–О–С и С–ОН комплекса обнаруживаются при 1030 см^{-1} . Таким образом, сдвиг полосы поглощения для **2** составляет +4 см^{-1} , а для **1** – -7 см^{-1} . Такие спектральные изменения указывают на участие группы SO_2 в образовании водородной связи с группами COOH или ОН молекулы **1**. Ранее подобный эффект наблюдался в комплексе силденафила с ацетилсалициловой кислотой [17].

Экспериментальная часть. Использовали образец **1** (“Calbiochem”, США), **2** выделяли из таблеток эректил по 50 мг (“Стиролбиофарм”, Горловка, Украина; UA/5085/01/01). К измельченным таблеткам добавляли хлороформ (на 1 таблетку 2×20 мл), смесь перемешивали 40 мин и фильтровали. К полученному осадку приливали 96% этанол (на 1 таблетку 2×20 мл), перемешивали 40 мин и фильтровали. Фильтраты объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Чистоту **2** контролировали ТСХ как описано в [17].

Для составления изомолярной серии использовали 10^{-4} М водный раствор **1** и 10^{-4} М водный раствор **2**. Растворы смешивали и выдерживали при комнатной температуре (20–22°C) в течение 40 мин при постоянном перемешивании. Изомолярные кривые приведены на рис. 2 и 3.

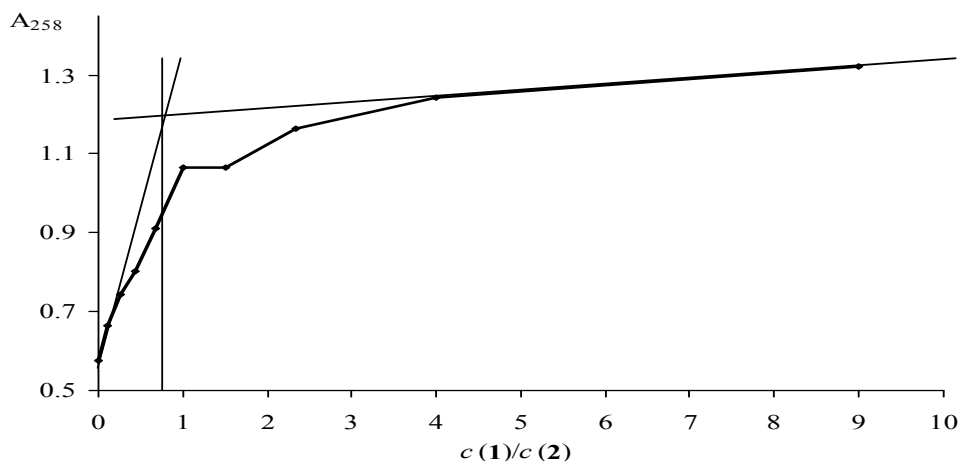


Рис. 2. Зависимость оптической плотности A от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 258$ нм: $c(1) = 10^{-4}$ М, $c(2) = 10^{-4}$ М

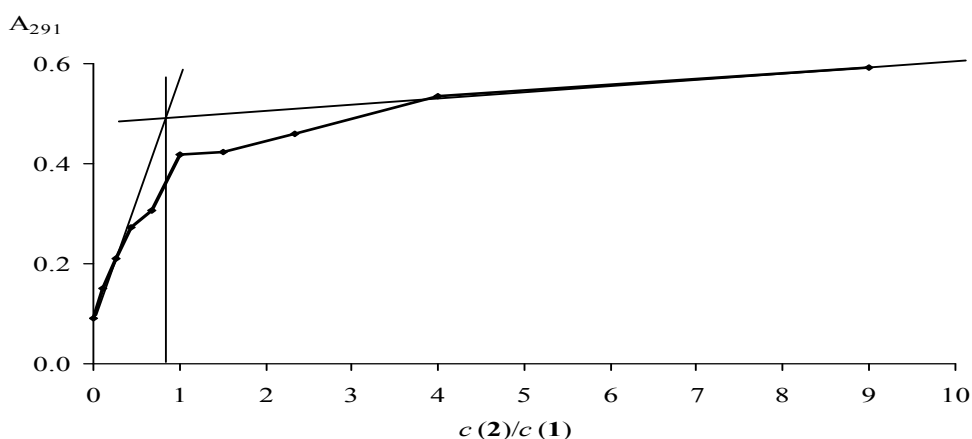


Рис. 3. Зависимость оптической плотности A от соотношения компонентов изомолярной серии при $\lambda = 291$ нм: $c(1) = 10^{-4}$ М, $c(2) = 10^{-4}$ М

Препаративно комплекс получали путем смешивания по 0,1 ммоль 1 и 2 с 25 мл 70% этанола при 40–50°C в течение 1,5 часов при постоянном перемешивании. Растворитель отгоняли в вакууме, сухой остаток сушили до постоянного веса. УФ-спектры получены при комнатной температуре (20–22°C) на спектрофотометре Unicо UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ($l = 1$ см). ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ® ФТ-02 (Россия) в суспензии в вазелиновом масле при разрешении 1 см⁻¹ в диапазоне 400–4000 см⁻¹.

ИК-спектр 1 (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3600–3140 (ОН, NH), 1720–1700 (СО), 1650 (C(11)=O), 1590 (COO⁻), 1340 (CH), 1304 (CH), 1261 (CH), 1212 (CH), 1169 (C–O–C, C–OH), 1075 (C–O–C, C–OH), 1037 (C–O–C, C–OH), 979 (=CH).

ИК-спектр 2 (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): 3607 (ОН), 3450 (NH), 3295 (NH), 1700 (СО, CONH), 1602 (Ar), 1579 (COO⁻), 1540 (Ar), 1356 (SO), 1340 (CN), 1279 (CN, NH), 1250 (C–O–C), 1215 (CH), 1172 (SO), 1156 (SO), 1078 (C–O–C, C–OH, CN), 1026 (C–O–C, C–OH), 939 (SN), 817 (Ar), 805 (Ar), 785 (O=C–N).

ИК-спектр молекулярного комплекса 1 и 2 (вазелиновое масло, ν , см⁻¹): ~3360 (ОН, NH), ~1700 (СО), 1650 (C(11)=O), 1597 (COO⁻, Ar), 1539 (Ar), 1356 (SO), 1340 (CN трет амин, CH), 1277 (CN, NH), 1250 (C–O–C), 1211 (CH), 1166 (SO, C–O–C, C–OH), 1156 (SO), 1078 (C–O–C, C–OH, CN), 1030 (C–O–C, C–OH), 981 (=CH), 939 (SN), 817 (Ar), 784 (O=C–N).

Выводы:

1. Получен новый молекулярный комплекс, включающий моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты и цитрата силденафила в соотношении 1:1. Состав комплекса установлен методом изомолярных серий.

2. Показано, что комплексообразование сопровождается гиперхромным эффектом и происходит за счет ионных взаимодействий и образования водородных связей.
3. Данные исследования свойств рассматриваемого фармакологического комплекса могут найти широкое применение в практике силовых видов спорта, в частности – тяжелой атлетике.
4. Учитывая тот факт, что тяжелая атлетика включена в учебную программу по физвоспитанию многих высших учебных заведений, предлагаемый комплекс может быть рекомендован для проведения практических исследований влияния на организм спортсмена во время тренировочных занятий в качестве дополнительной пищевой добавки.

Литература:

1. Толстикова Т.Г. На пути к низкодозным лекарствам / Т.Г. Толстикова, А.Г.Толстиков, Г.А.Толстиков // Вестник РАН, 2007. – Т. 77. – №10. – С. 867–874.
2. Толстиков Г.А. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / А.Г. Толстиков и др. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
3. Hostettmann K. Saponins / K. Hostettmann, A. Marston. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
4. Мусиенко П.В. Особенности дополнительного питания при начальном тренинге с отягощениями на занятиях по физическому воспитанию и спорту // Тяжелая атлетика: факторы, обеспечивающие спортивный результат. Современный подход. – Севастополь: СевНТУ, 2010. – С. 26–28.
5. Tolstikova T.G. Increase in Pharmacological Activity of Drugs in their Clathrates with Plant Glycosides / T.G.Tolstikova., A.O. Bryzgalov, I.V. Sorokina, M.V. Hvostov, A.S. Ratushnyak, T.A. Zapara., O.G. Simonova // Let. Drug Design Discov. – 2007. – Vol. 4, №3. – P. 168–170.
6. Tolstikova T.G., Bryzgalov A.O., Sorokina I.V., Osadchii S.A., Shults E.E., Dolgikh M.P., Khvostov M.V. Solification with Hydrobromic Acid as a Factor Defining the Antiarrhythmic Effect of Lappaconitine Derivatives / T.G. Tolstikova, A.O. Bryzgalov, I.V. Sorokina, S.A. Osadchii, E.E. Shults, M.P. Dolgikh, M.V. Khvostov // Let. Drug Design Discov. – 2009. – Vol. 6, №7. – P. 475–477.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Харьков: Торсинг, 1997. – В 2-х т. – Т. 1. – 560 с.
8. Павлова С.И. Корень солодки. Возможные механизмы антитоксических, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств (обзор) / С.И. Павлова, Б.С. Утешев, А.В. Сергеев // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, №6. – С. 36–39.
9. Краснова Т.Г. Исследование солюбилизации гидрокортизона и преднизолона в водных растворах глицирама / Т.Г. Краснова, Г.С. Башура, И.А.Муравьев // Фармация. – 1978. – №5. – С. 32–35.
10. Далимов Д.Н. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерферониндуцирующая активность / Д.Н. Далимов, Ю.Т. Исаев, А.М. Сайиткулов // Химия природ. соедин. – 2001. – №2. – С. 132–134.
11. Hu Y.-J. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin / Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B., Xiao X.-H., Qu S.-S. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2004. – Vol. 36. – P. 915–919.
12. Смагулова М.Е. Исследование комплекса глицирама с пиридином методом ЯМР спектроскопии / М.Е. Смагулова, М.Ф. Фасхутдинов, К.М. Бекетов // Матер. II Междунар. конф. «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений». – Алматы (Казахстан), 2007. – С. 227.
13. Яковишин Л.А. Молекулярное комплексообразование моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с β -циклодекстрином / Л.А. Яковишин, В.И. Гришковец // Тезисы докл. Междунар. конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений». – Ташкент (Узбекистан), 2010. – С. 171.
14. Drewes S.E. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity / S.E. Drewes, J. George, F. Khan // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 62. – P. 1019–1025.
15. Dale D.J. The Chemical Development of the Commercial Route to Sildenafil: A Case History / Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C., Hughes M.L., Levett P.C., Pearce A.K., Searle P.M., Ward G., Wood A.S. // Organic Process Res. & Develop. – 2000. – Vol. 4, №1. – P. 17–22.
16. Яковишин Л.А. Молекулярный комплекс тритерпенового гликозида α -хедерина с силденафилом (виагрой) / Л.А. Яковишин, М.А. Рубинсон, А.Л. Кузнецова, В.И. Гришковец, Е.Н. Корж // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2006. – Т. 19 (58), № 1. – С. 179–182.
17. Яковишин Л.А. Исследование самоассоциации и комплексообразования силденафила методом ИК-спектроскопии / Л.А. Яковишин, А.Л. Кузнецова, М.А. Рубинсон, В.И. Гришковец // Журн. орг. и фарм. химии. – 2008. – Т. 6. – вып. 3 (23). – С. 72–75.
18. Колотилова О.И. Влияние виагры и ее комплексов с тритерпеновыми гликозидами на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* / О.И. Колотилова и др. // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2010. – Т. 23 (62), № 2. – С. 96–103.

19. Булатов М.И. / М.И. Булатов, И.П. Калинин // Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. – Л.: Химия. – 1986. – 432.
20. Liu T. Selection of characteristic spectral bands for the analysis by the NIR correlation coefficient method / Liu T., Feng Y.-C., Song D.-Q., Hu C.-Q. // J. Chin. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 20. – P. 83–91.